

DOI:10.3724/SP.J.1008.2008.01386

树突状细胞的免疫耐受性及其在抗移植排斥中的应用

邹绍武¹综述,傅志仁¹,王全兴²审校

1. 第二军医大学长征医院器官移植中心,上海 200003
2. 第二军医大学基础部免疫学教研室,上海 200433

[摘要] 树突状细胞(dendritic cell, DC)作为专职抗原递呈细胞,其强大的抗原递呈以及免疫调节能力越来越引起人们的重视。近年来认为,DC具有调控免疫应答的作用,不仅可激发免疫反应,也可介导免疫耐受。DC的这种异质性决定了DC在肿瘤、自身免疫性疾病及移植排斥的免疫反应中起着重要的作用。

[关键词] 树突状细胞;移植排斥;免疫耐受

[中图分类号] R 392.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2008)11-1386-04

Immune tolerance of dendritic cells and its role in graft rejection

ZOU Shao-wu¹, FU Zhi-ren¹, WANG Quan-xing²

1. Organ Transplantation Center, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China
2. Department of Immunology, College of Basic Medical Sciences, Second Military Medical University, Shanghai 200433

[ABSTRACT] As an antigen-presenting cell, dendritic cells (DCs) have drawn great attention due to its powerful antigen-presenting ability and immunological regulation function. Recently, it is believed that DCs also participate in regulation of immune response; DCs can not only stimulate immune response, but also induce immune tolerance. This heterogeneity of DCs determines that they play very important role in the immune response in tumors, autoimmunity diseases and graft rejections.

[KEY WORDS] dendritic cells; graft rejection; immune response

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2008, 29(11):1386-1389]

树突状细胞(dendritic cells, DC)是体内功能最强的专职抗原递呈细胞(APCs),它是唯一既能启动免疫应答又能有效刺激再次应答的APCs,是目前最具应用潜能的治疗性疫苗^[1]。然而,许多证据表明不同形式的DC在免疫调节中发挥着同样重要的作用。起初,人们认识到胸腺中的DC能通过清除自身反应性T细胞,在中枢耐受过程中发挥重要作用^[2]。近年来,越来越多的证据表明DC可以通过调节T细胞免疫应答的类型,在外周免疫耐受中也起着关键性作用^[1,3-4]。

1 树突状细胞的发育、成熟及其生物学功能特性

1.1 DC的分化发育途径 DC的概念始于1972年^[5],但目前对它的起源仍不明了,其发育分化途径的认识主要来自于体外培养的DC。在人类,DC主要分为两类:髓系DC(myeloid DC, MDC)和淋巴系DC(lymphoid DC, LDC)。MDC主要来源于骨髓CD34⁺细胞,部分由血液中单核细胞在IL-4、GM-CSF作用下转变而来。骨髓CD34⁺细胞在GM-CSF、TNF- α 和IL-4作用下转变成未成熟DC(immature DC, iDC),然后经CD40L或内毒素(LPS)刺激而成熟。LDC来源于血液和扁桃体中的一种浆细胞样细胞,在IL-3的作用下转变成未成熟DC,经CD40L作用成熟为LDC。按功能的不同可将DC

分为DC1和DC2。DC1可产生大量IL-12、TNF- α 和少量IL-6,诱导Th(辅助性T细胞)向Th1分化;而DC2可分泌大量IL-6和少量IL-12,诱导Th向Th2分化^[6]。

1.2 DC的成熟过程 是指DC前体细胞通过血液进入非淋巴组织发育为未成熟DC和接受抗原或细胞因子等刺激后,分化为成熟DC并分布于二级淋巴组织的过程。MDC和LDC是两个已明确的DC亚群,但对DC成熟过程的研究目前主要集中在MDC。MDC的发育过程包括未成熟和成熟两个阶段。未成熟MDC广泛分布于外周非淋巴组织,范围与巨噬细胞类似。人体表皮细胞的基底层约有 1×10^9 个DC,均为未成熟DC,可以在第一时间捕捉侵入的抗原性物质,诱导机体发生免疫应答。当受到抗原刺激时,未成熟DC可迅速分化为成熟DC。成熟DC分布于二级淋巴组织,如淋巴结、脾脏、扁桃腺等^[7]。成熟DC表达高水平的主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex-2, MHC-2)、MHC-1类分子、协同刺激分子(CD80、CD86)、黏附分子(CD40、CD44)等,并能分泌白细胞介素-12(interleukin-12, IL-12)、白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、干扰素 α (interferon- α , IFN- α)等细胞

[收稿日期] 2008-05-07 **[接受日期]** 2008-07-04

[作者简介] 邹绍武, 博士生. E-mail: shaowuzou@126.com

因子,尤其是在 CD40L 的作用下,分泌辅助 T 细胞 1(helper T cell, Th1)型细胞因子,有效地将抗原提呈给初始 T 细胞并使之激活,促进细胞介导的免疫应答。

1.3 DC 生物学功能特性 正常情况下,DC 处于未成熟状态。DC 成熟受多种因素影响,IL-10、TGF- β 等可抑制其成熟。未成熟 DC 可分泌 IL-10,IL-10 诱导无能 T 细胞产生、抑制 T 细胞增殖,诱导 Th2 型细胞反应和通过调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)下调 DC 表面共刺激分子表达、抑制 IL-12 合成。微生物细胞成分如细菌脂多糖、集落刺激因子(如 GM-CSF)和细胞因子(如 IL-4、IL-12)等均能促使 DC 成熟。成熟 DC 是早期免疫应答强有力的抗原呈递细胞,它活化初始和记忆 T 细胞,启动免疫应答。器官移植后作为“过客”白细胞,供体 DC 从移植器官中游走至受者的次级淋巴器官内,呈递抗原特异性 MHC 分子,激活受者 T 细胞,启动免疫应答,触发排斥反应,此过程为直接异体识别途径;另外,受者 DC 或 DC 祖细胞参与移植后初始炎症反应,浸润到移植器官内,凋亡或坏死细胞崩解碎片,经加工处理并结合自身 MHC 分子,最终把限制性供体 MHC 分子及自身 MHC 分子复合肽呈递给受者 T 细胞,触发排斥反应,此过程为间接异体识别途径^[8]。一般认为直接异体识别途径参与急性排斥反应,而间接异体识别途径则与慢性排斥有关。最近研究认为识别的途径取决于植入器官类型、实验模型、排斥时相(慢性、急性)等^[8-9]。未成熟 DC 具有截然不同的生物学特性,低水平表达 MHC、CD40、CD80、CD86、B7 等共刺激分子和黏附分子,具有极强的抗原摄取、加工处理能力,而激发免疫应答能力却较弱,未成熟 DC 可诱导抗原特异性 T 细胞耐受及 Treg 细胞产生。体外实验表明:未成熟 DC 与 CD4⁺CD25⁺CD45RO⁺Treg 细胞接触后可上调其表面抑制性分子 ILT3、ILT4 表达,从而获得调节活性,抑制异体反应性 CD4⁺T 细胞增殖或使之转化为 Treg 细胞,发挥免疫抑制功能^[10]。移植后耐受受者中的调节 DC 可促使源于初始 T 细胞中 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞扩增,而这些 Treg 细胞可诱导造血祖细胞向调节 DC 方向分化并降低 DC 表面共刺激分子 CD80、CD86 及 MHC-II 类分子表达,维持 DC 于未成熟状态^[11]。调节 DC 再诱导 Treg 细胞,如此反复互相激发形成反馈环路,阻碍移植排斥。

DC 是机体内存在的一独立的细胞系。目前认为,具有典型树突状形态、膜表面高表达 MHC-II 类分子、能移行至淋巴器官和刺激初始型 T 细胞增殖活化,并具有一些相对特异性表面标志的一类细胞,方能称之为成熟的 DC。成熟型 DC 的细胞表型特征是高表达 MHC-I、MHC-II、CD80(B7.1)、CD86(B7.2)、CD40、ICAM-1 和 HSP 等免疫刺激分子及其特异性抗原如 33D1、DEC205、N418、CD1a 和 CD83 等。DC 的分化发育经历由不成熟至成熟两个阶段;成熟与非成熟之间主要存在表达 DC 特异性标志、MHC-II 分子和 T 细胞共刺激分子的差异,这种差异也反映了 DC 不同亚群功能上的差异。在人外周血中的 DC,检测不到 B7-1(CD80)、B7-2(CD86)的高表达,在体外经 GM-CSF、IFN- γ 培养或其表达的 CD40 被结合后,B7-1、B7-2 表达上调,尤其以 B7-2 的表达最为显著。因此,某些细胞因子在 DC 的分化、成熟过程中

具有非常重要的作用。体外的研究发现,小鼠骨髓细胞则仅需加入 GM-CSF 即可在体外生成大量 DC,加入 IL-4 可抑制巨噬细胞生成而促进 DC 的生成。人 CD34⁺干细胞体外培养中单独加入 GM-CSF,以生成单核细胞为主,而加入 TNF- α 可显著增加 DC 的生成,一般认为 TNF- α 是 DC 系生成早期所需的因子。

成熟与非成熟型 DC 不但在表型上有所区别,在功能也有明显的差异。非成熟摄取、处理抗原的能力较高,抗原递呈以及对 T 细胞的刺激能力均低下;一旦受 TNF- α 、CD40L、IL-1 及脂多糖(LPS)等刺激成熟后,DC 的吞噬能力显著下调,而对 T 细胞的刺激能力大大增强^[12]。由于 DC 的成熟对于先天和后天获得性免疫反应的激发至关重要,因此,人们通过寻找合适的细胞因子配伍及应用顺序,以达到增加数量、增强 DC 功能的目的。DC 培养过程中加入 CSF、IL-4、IL-13、Flt3L 等可明显增加 DC 的细胞数量^[13],而加入 TNF 受体超家族中多个成员如 CD40、NF- κ B 受体激活因子(RANK)、TNF 相关性活化诱导的细胞因子(TRANCE) RANK 后,则可明显加速 DC 的成熟,并显著增强 DC 功能,从而提高 MLR 中 DC 诱导的 T 细胞增殖^[14-15]。其他能够刺激 DC 成熟的有细菌内毒素,LPS 和前炎因子例如 IL-1。DC 的不均一性对移植免疫中排斥或耐受的调控具有相当重要的作用。

2 树突状细胞的耐受原性

树突状细胞作为一种极强的抗原提呈细胞(antigen-presenting cell, APC)可以呈递自身抗原,参与自身免疫性疾病的发生。但是,近年来有关 DC 与自身免疫关系研究中最引人瞩目的是诱导免疫耐受的研究。不成熟的 DC 能分泌多种细胞因子参与和抑制细胞的免疫反应,进而达到免疫耐受的效果。未成熟的 DC 能分泌刺激分子如 CD80、CD86,以及产生转化生长因子 β 和产生能在体外与体内影响 T 细胞 IL-10。目前证实,在人类至少存在循环 DC 前体的 3 种亚群,即 CD14⁺/CD11⁺ 单核细胞(DC1)、CD14⁻/CD11-IL-3Ra⁺ 浆细胞(DC2)和 CD14⁻/CD11⁺c 不成熟树突状细胞^[8,16]。DC1 产生大量 IL-12 和 T 细胞,在有足量的刺激时也可发挥耐受原 DC 功能。然而 CD40L 激活的 DC2 也可促进 CD8⁺AT 调节细胞的活化,提示了 DC2 在免疫耐受方面的作用^[17]。又有研究证实,将骨髓来源的树突状细胞(bone marrow dendritic cell, BM-DC)经 GM-CSF 和 IL-4 培养 7 d,不成熟的 BM-DC 显示出高水平的 IL-10 和吞噬作用以及低水平的 IL-12 和抗原呈递作用。在免疫接种之前,用不成熟 BM-DC 皮下注射 Lewis 大鼠,可以对实验性变应性脑脊髓炎诱导免疫耐受^[18]。DC 的免疫耐受作用主要表现在对 T 细胞的诱导耐受,归纳起来主要有以下几个方面。

2.1 诱导 T 细胞无能 无能状态是指抗原特异性 T 细胞对 DC 呈递的抗原呈低反应性,特征为 IL-12 的量低且增殖率低,不行使效应者的作用,致机体免疫系统对核抗原不产生有效的免疫应答。Kuwana 等^[19]发现来源于人外周血的 2 型 DC 前体细胞摄取破伤风毒素,并与破伤风毒素特异性 T 细胞共同培养后,该细胞系在再次接受破伤风毒素刺激时不

发生增殖并不分泌 IL-12, 却分泌 IFN- γ 、IL-10。近期他们^[20]进一步证实, 经 IL-10 处理的 DC 诱导无能状态的 T 细胞可上调其表面的细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T-lymphocyte associated antigen-4, CTLA-4) 分子表达, 在体外通过细胞接触的方式抑制其他抗原特异性 T 细胞的增殖。

2.2 DC 分泌细胞因子模式与免疫耐受 细胞因子在免疫应答过程中起着非常重要的作用, 而 DC 作为细胞因子的一个主要来源, 其分泌模式的改变对免疫应答的发生和发展起着关键作用。Akbari 等^[21]最近报道, 小鼠肺脏的 DC 在接受抗原刺激后, 一过性地分泌免疫抑制性细胞因子 IL-10。分泌 IL-10 的 DC 高表达 B7 分子, 提示 DC 处于成熟状态。而过继表达 IL-10 小鼠的肺脏 DC 可诱导受体小鼠对抗原的耐受, 而过继缺乏 IL-10 小鼠的肺脏 DC 受体小鼠不能对呼吸道抗原产生耐受。这充分说明 DC 接触抗原后, 其分泌的细胞因子可以决定免疫应答的方向。

2.3 DC 介导 T 细胞的克隆清除 T 细胞的克隆清除是免疫系统对特异性抗原耐受的一个重要机制。DC 在摄取抗原后, 可将该抗原呈递给特异性 T 细胞克隆, 并诱导其死亡。DC 通过交叉呈递的方式将自身的抗原呈递给 CD8⁺ T 细胞, 并介导了自身反应性 T 细胞克隆的清除。这种效应是与诱导凋亡的 Bim 蛋白相关和依赖于 Fas 与 FasL 之间的作用。

2.4 DC 与调节性 T 细胞 调节性 T 细胞是一类具有免疫抑制功能, 专职对免疫应答进行控制的 T 细胞亚群。近年对其研究相当活跃, 发现调节性 T 细胞与自身耐受有着密切的关系。研究证实 DC 与调节性 T 细胞关系密切, DC 可以诱导抗原特异性的调节性 T 细胞, 包括诱导的 T 调节细胞 (T regulatory cell, Tr1) 样细胞、CD4⁺、CD8⁺ 调节性 T 细胞。肺脏 DC 在摄取抗原后不但可以分泌 IL-10, 而且可以刺激 CD4⁺、Tr1 样细胞的扩增, 后者同样可以分泌大量的 IL-10^[22]。

3 诱导 DC 耐受的技术和方法

目前, 用于选择性增强 DC 耐受性的方法有使用未成熟 DC 或药物替代成熟 DC, 以及使用基因工程获得表达免疫抑制分子的 DC 等^[23]。从 DC 诱导免疫耐受的机制出发, 一个增加 DC 耐受性的方法就是抑制它的成熟。一些抗炎制剂 (如皮质醇类、水杨酸类) 或免疫抑制剂, 以及细胞因子 (如 TGF-13 和 IL-10) 和 1 α , 25-二羟基维生素 D3 都证实有抑制 DC 成熟的作用。这些物质在体外试验中能抑制母细胞分化成 DC (如皮质醇、1 α , 25-二羟基维生素 D3 和 IL-10)。阿司匹林能在体外促进未成熟的骨髓来源的 CD11c⁺ DC 数量增加, 在鼠皮下注射实验中, 这些细胞并不诱导细胞介导的接触性超敏反应。这是因为 NF- κ B 的活化对 DC 成熟非常重要, 而皮质醇、水杨酸和 IL-10 抑制了 NF- κ B 的活性。另一个抑制 DC 成熟的途径是通过作用于脱氧核糖核酸编码的 NF- κ B 结合位点来直接调控 NF- κ B 的活性。DC 可表达抑制 T 细胞和诱导 T 细胞凋亡的关键分子, 或抑制 DC 功能的某些细胞因子, 转染编码这些分子的基因都可能使具有耐受性, 从而应用于器官移植或自身免疫性疫病的治疗。DC 基因修饰可依赖其强大的吞噬能力, 由质粒载体转染, 或采用

逆转录病毒或腺病毒为载体导入目的基因^[24]。基因工程使异源性 DC 表达 IL-10、TGF- β 13 或共刺激阻断剂 CTLA-4Ig, 从而诱导抗原特异性 T 细胞低反应, 无论在体内或体外, 均可以抑制细胞毒性 T 细胞的产生, 并可促使 Th1/Th2 型应答偏移^[25]。选择性的低应答和抗原特异性 T 细胞的凋亡可通过转染 cDNA 编码 Fas 配体的 DC 来实现。一直以来, 移植排斥和自身免疫性疾病的治疗多是采用免疫抑制剂来降低免疫反应, 以求抑制排斥、控制疾病的发展。DC 是重要的免疫调节细胞, 它在免疫耐受的诱导和维持上起着重要作用, 可以在不降低机体免疫力的情况下, 通过使机体产生特异性耐受来达到治疗目的。随着对其诱导免疫耐受机制的研究不断深入, 寻找一种理想的耐受性 DC, 使其能够迁移到淋巴器官, 高精度地抑制抗原特异性 T 细胞, 对于移植免疫及自身免疫性疾病的防治具有重大意义。

4 DC 与肝脏移植耐受的相关性研究

成熟 DC 具备完整诱导免疫识别和激活应答的能力, 可能引起炎症反应。从肝脏分离出的 DC 主要表现为未成熟表型^[26], 故推测其参与了诱导特异性 T 细胞免疫耐受^[27-28]。另一些实验中^[29-30]对肝脏移植小鼠使用内源性的造血生长因子 (fms-like tyrosine kinase 3 ligand), 肝脏 DC 的数量增加, 导致移植物迅速被排斥, 而中和 DC 分泌的 IL-12, 或阻碍其刺激信号, 移植肝脏可以继续存活。对移植肝脏中 DC 进行的研究发现, 他们虽然表达未成熟特征表型, 但有激活特异性 T 细胞免疫应答的作用。上述研究反映了肝脏 DC 没有促进免疫耐受的作用。DC 分为骨髓来源 (myeloid) DC 和淋巴来源 (lymphoid) DC 两大类, 不同亚型 DC 免疫调节作用也不相同, 包括表面特征标志、细胞因子分泌、抗原递呈能力等^[31-32], 不同条件下 DC 亚型比例的变化, 即 DC 的可塑性 (plasticity), 可能是导致其免疫调节作用表现不同的主要原因^[33]。所以, 如何更好地利用 DC 的可塑性为移植耐受提供诱导方案, 还有许多工作需要完成。

诱导机体抗原特异性免疫耐受, 是解决器官移植排斥的根本方法, 也是今后移植免疫学研究的热点和主攻方向。由于 DC 在介导免疫反应中的重要作用, 其状态在启动初次免疫应答时既可以以耐受也可以以激活的方式提呈抗原决定免疫应答的结果, 因此, 研究 DC 的耐受性, 并应用基因工程手段选择能在体内抑制 DC 成熟的免疫抑制分子基因修饰供者耐受性 DC 来提高其耐受原性, 诱导机体同种抗原特异性免疫耐受具有重要的意义, 进一步深入研究高效免疫抑制分子基因修饰耐受性树突状细胞诱导移植免疫耐受的治疗方案, 可能是提高移植排斥治疗效果的可行方法之一。同种免疫排斥仍是目前移植领域中亟待解决的问题。DC 在移植免疫中扮演双重角色, 参与免疫排斥和诱导移植耐受, 尤其是后者已成为当前研究热点。但目前人们对 DC 的研究尚处于初步阶段, 有必要确切阐述 DC 参与移植耐受的多种机制, 以便为临床医师解决移植排斥提供新思路。

[参考文献]

[1] Blanco P, Palucka A K, Pascual V, Banchereau J. Dendritic cells

- and cytokines in human inflammatory and autoimmune diseases [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2008, 19: 41-52.
- [2] van Helden S F, van Leeuwen F N, Figdor C G. Human and murine model cell lines for dendritic cell biology evaluated[J]. *Immunol Lett*, 2008, 117: 191-197.
- [3] Elluru S R, Vani J, Delignat S, Bloch M F, Lacroix-Desmazes S, Kazatchkine M D, et al. Modulation of human dendritic cell maturation and function by natural IgG antibodies[J]. *Autoimmun Rev*, 2008, 7: 487-490.
- [4] Jonuleit H, Schmitt E, Steinbrink K, Enk A H. Dendritic cells as a tool to induce anergic and regulatory T cells[J]. *Trends Immunol*, 2001, 22: 394-400.
- [5] Mishima Y, Kawasaki H, Pinkus H. Dendritic cell dynamics in progressive depigmentations. Distinctive cytokinetics of dendritic cells revealed by electron microscopy[J]. *Arch Dermatol Forsch*, 1972, 243: 67-87.
- [6] Oldenhove G, de Heusch M, Urbain-Vansanten G, Urbain J, Malizewski C, Leo O, et al. CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells control T helper cell Type 1 responses to foreign antigens induced by mature dendritic cells *in vivo* [J]. *Exp Med*, 2003, 198: 259-266.
- [7] Angus W T. A critical look at the antigen-presenting capacity and tolerogenic potential of dendritic cells[J]. *Graft*, 2000, 3: 1-9.
- [8] Lechler R, Ng W F, Steinman R M. Dendritic cells in transplantation: friend or foe[J]? *Immunity*, 2001, 14: 357-368.
- [9] Illigena B M, Yamada A, Fedoseyeva E V, Anosova N, Boisgerault F, Valujskikh A, et al. The relative contribution of direct and indirect antigen recognition pathways to the alloresponse and graft rejection depends upon the nature of the transplant[J]. *Hum Immunol*, 2002, 63: 912-925.
- [10] Chang C C, Ciubotariu R, Manavalan J S, Yuan J, Colovai A I, Piazza F, et al. Tolerization of dendritic cells by T(S) cells; the crucial role of inhibitory receptors ILT3 and ILT4[J]. *Nat Immunol*, 2002, 3: 237-243.
- [11] Min W P, Zhou D, Ichim T E, Strejan G H, Xia X, Yang J, et al. Inhibitory feedback loop between tolerogenic dendritic cells and regulatory T cells in transplant tolerance[J]. *Immunol*, 2003, 170: 1304-1312.
- [12] Sallusto F, Cella M, Danieli C, Lanzavecchia A. Dendritic cells use macropinocytosis and the mannose receptor to concentrate macromolecules in the major histocompatibility complex class II compartment: downregulation by cytokines and bacterial products[J]. *Exp Med*, 1995, 182: 389-400.
- [13] Dranoff G, Crawford A D, Sadelain M, Ream B, Rashid A, Bronson R T, et al. Involvement of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in pulmonary homeostasis [J]. *Science*, 1994, 264: 713-716.
- [14] Burkly L, Hession C, Ogata L, Reilly C, Marconi L A, Olson D, et al. Expression of rIL-3 is required for the development of thymic medulla and dendritic cells[J]. *Nature*, 1995, 373: 531-536.
- [15] Strunk D, Egger C, Leitner G, Hanau D, Stingl G. A skin homing molecule defines the langerhans cell progenitor in human peripheral blood[J]. *J Exp Med*, 1997, 185: 1131-1136.
- [16] Brossart P, Wirths S, Brugger W, Kanz L. Dendritic cells in cancer vaccines[J]. *Exp Hematol*, 2001, 29: 1247-1255.
- [17] Gilliet M, Liu Y J. Generation of human CD8 Tregulatory cells by CD40 ligand activated plasmacytoid dendritic cells[J]. *Exp Med*, 2002, 195: 695-704.
- [18] Xiao B G, Huang Y M, Yang J S, Xu L Y, Link H. Bone marrow-derived dendritic cells from experimental allergic encephalomyelitis induce to EAE in Lewis rats[J]. *Clin Exp Immunol*, 2001, 125: 300-309.
- [19] Kuwana M, Kaburaki J, Wright T M, Kawakami Y, Ikeda Y. Induction of antigen specific human CD4⁺ T-cell anergy by peripheral blood DC2 precursors[J]. *Eur J Immunol*, 2001, 31: 2547-2557.
- [20] Setinbrink K, Graulich E, Kubsch S, Knop J, Enk A H. CD4⁺ and CD8⁺ anergic T cells induced by interleukin-10-treated human dendritic cells display antigen specific suppressor activity [J]. *Blood*, 2002, 99: 2468-2476.
- [21] Akbari O, Dekruyff R H, Umetsu D T. Pulmonary dendritic cells producing IL-10 mediate tolerance induced by respiratory exposure to antigen[J]. *Nat Immunol*, 2001, 2: 725-731.
- [22] Singleton T E, Massari P, Wetzler L M. Neisserial porin-induced dendritic cell activation is MyD88 and TLR2 dependent [J]. *Immunol*, 2005, 174: 3545-3550.
- [23] 金 姝, 葛海良. 树突状细胞在免疫耐受中的作用[J]. *现代免疫学*, 2004, 24: 175-177.
- [24] 孙景武, 孙世波. 树突状细胞与移植免疫耐受[J]. *实用医学杂志*, 2005, 21: 546-548.
- [25] Turley S, Poirot L, Hattori M, Benoist C, Mathis D. Physiological beta cell death triggers priming of self-reactive T cells by dendritic cells in a type-1 diabetes model[J]. *Exp Med*, 2003, 198: 1527-1537.
- [26] Abe M, Akbar S M, Horiike N, Onji M. Induction of cytokine production and proliferation of memory lymphocytes by murine liver dendritic cell progenitors; role of these progenitors as immunogenic resident antigen-presenting cells in the liver[J]. *Hepatology*, 2001, 34: 61-67.
- [27] Wu W, Zheng N, Wang Y, Fung J J, Lu L, Qian S. Immune regulatory activity of liver-derived dendritic cells generated *in vivo* [J]. *Microsurgery*, 2006, 26: 17-20.
- [28] Thomson A W, Lu L, Murase N, Demetris A J, Rao A S, Starzl T E. Microchimerism, dendritic cell progenitors and transplantation tolerance[J]. *Stem Cells*, 1995, 13: 622-639.
- [29] Li W, Lu L, Wang Z, Wang L, Fung J J, Thomson A W, et al. IL-12 antagonism enhances apoptotic death of T cells within hepatic allografts from Flt3 ligand-treated donors and promotes graft acceptance[J]. *Immunol*, 2001, 166: 5619-5628.
- [30] Li W, Lu L, Wang Z, Wang L, Fung J J, Thomson A W, et al. Costimulation blockade promotes the apoptotic death of graft-infiltrating T cells and prolongs survival of hepatic allografts from FLT3L-treated donors [J]. *Transplantation*, 2001, 72: 1423-1432.
- [31] Bosma B M, Metselaar H J, Mancham S, Boor P P, Kusters J G, Kazemier G, et al. Characterization of human liver dendritic cells in liver grafts and perfusates[J]. *Liver Transplantation*, 2006, 12: 384-393.
- [32] Yang G X, Lian Z X, Kikuchi K, Moritoki Y, Ansari A A, Liu Y J, et al. Plasmacytoid dendritic cells of different origins have distinct characteristics and function; studies of lymphoid progenitors *versus* myeloid progenitors[J]. *Immunol*, 2006, 175: 7281-7287.
- [33] Cabillie F, Rougier N, Basset C, Lecouillard I, Quelvenec E, Toujas L, et al. Hepatic environment elicits monocyte differentiation into a dendritic cell subset directing Th2 response[J]. *J Hepatology*, 2006, 44: 552-559.